



## Le coin du prescripteur

### Excrétion lactée des radionucléotides

*Excretion of radionuclides in human breast milk after nuclear medicine examinations. Biokinetic and dosimetric data and recommendations on breastfeeding interruption. Leide-Svegborn S et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016 ; 43(5) : 808-21.*

*Radiopharmaceuticals. Anderson PO. Breastfeed Med 2016 ; 11(5) : 216-17.*

Les produits radiopharmaceutiques sont des produits au sujet desquels les professionnels de santé seront particulièrement enclins à recommander le sevrage. Ils posent en effet des problèmes spécifiques. La plupart des produits radiopharmaceutiques sont constitués de 2 parties : l'isotope radioactif, et sa molécule vectrice habituellement inerte, et choisie pour ses propriétés lui permettant d'atteindre la zone à examiner. C'est l'isotope radioactif qui est potentiellement toxique pour l'enfant allaité. La plupart des médicaments sont éliminés suite à leur métabolisme hépatique et/ou à leur élimination rénale. Les radiopharmaceutiques suivent ces règles d'élimination pour l'isotope radioactif, ainsi que pour le vecteur. La demi-vie de l'isotope est une constante inhérente à l'isotope concerné.

Si l'isotope radioactif n'avait aucune interaction avec les tissus dans lesquels il circule, il serait très facile de calculer le temps nécessaire à son élimination. Si un médicament pose réellement un problème, on estime que suspendre l'allaitement pendant 5 demi-vies est suffisant, le produit étant éliminé à 97 %. Au vu des risques potentiels de ces produits, on préfère souvent recommander de suspendre l'allaitement pendant 10 demi-vies (élimination de 99,9 % du produit), ce qui permet un niveau élevé de sécurité. Toutefois, il est souvent plus approprié d'évaluer la demi-vie « réelle » dite biologique, qui prend en compte à la fois l'élimination de l'isotope et celui de son vecteur. Deux autres facteurs doivent également être pris en compte : la dose administrée, et la limite de toxicité. La majorité des radioisotopes sont utilisés dans un but diagnostique, à des doses minimales. Il faut donc estimer le temps nécessaire pour que le niveau de radioactivité dans le lait maternel baisse en-dessous du seuil acceptable. La plupart des produits utilisés ont une demi-vie courte, dans la mesure où l'utilisation de produits à longue demi-vie ne présente aucun avantage. La dose administrée déterminera donc le temps à attendre ; plus elle est importante, plus ce temps sera long. Globalement, seuls quelques radioisotopes sont utilisés dans un but curatif (habituellement pour le traitement de cancer, comme l'iode-131), et administrés à des doses élevées. En pareil cas, le sevrage sera généralement nécessaire.

Une étude de *Leide-Svegborn et al* a été menée sur l'excrétion lactée de divers nucléotides, auprès de 53 mères allaitantes qui ont été suivies par des services de médecine nucléaire suédois (essentiellement celui du CHU de Malmö) pour des examens à l'occasion desquels ces mères ont reçu au total 16 radionucléotides différents. On a demandé aux mères de suspendre l'allaitement, et de tirer leur lait à la place des tétées. 51 mères ont fourni au moins 3 échantillons de lait, les 2 autres femmes ayant fourni 1 seul échantillon. On a noté si la mère prenait également un sel d'iode ou de perchlorate. Le volume de chaque échantillon fourni a été noté et on en a mesuré la radioactivité (Bq/mL) par rapport à des échantillons de référence contenant des taux prédéterminés des radionucléotides suivis, et à des échantillons témoin. La demi-vie du radionucléotide utilisé a été calculée pour chaque femme, ainsi que le niveau de radioactivité auquel aurait été exposé l'enfant si l'allaitement avait été poursuivi, en tablant sur l'absorption de 800 mL de lait par jour.

Concernant les produits à base de technétium  $^{99m}\text{Tc}$ , il a été assumé qu'il était excrété dans le lait maternel sous forme de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate, et qu'il était éliminé à 35 % dans les selles et à 65 % dans les urines. Pour les produits à base de carbone 14 ( $^{14}\text{C}$ ), on a estimé que le produit excrété dans le lait maternel était le même que le produit administré à la mère, et on a estimé leur élimination chez l'enfant à partir des données pharmacocinétiques existantes pour les adultes, en les modifiant pour prendre en compte le fonctionnement du tractus digestif d'un enfant de 3 mois. On est parti du principe que le fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ -FDG) était excrété tel quel dans le lait, et son élimination a été calculée à partir des données publiées sur ce produit. Dans la mesure où le chrome 51 ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA) est un complexe très stable, on a supposé qu'il était excrété tel quel dans le lait maternel, à savoir sous une forme dont la biodisponibilité orale est nulle ; on a cependant pris en compte une modélisation du tractus digestif d'un bébé de 3 mois. Pour l'iode 125 et 131 ( $^{125}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$ ), on est parti du principe que le produit était excrété tel quel dans le lait maternel.

Le niveau de radioactivité du lait maternel variait considérablement suivant le produit utilisé. Il était compris entre  $10^{-10}$  et  $10^{-3}$  MBq pour chaque MBq administré à la mère. Si l'allaitement s'était poursuivi, l'enfant aurait été exposé via le lait maternel à une activité allant de  $6,7 \cdot 10^{-6}$  mSv par MBq administré à la mère pour le  $^{99m}\text{Tc}$  lié aux érythrocytes fixé sur des globules rouges, à 106 mSv par MBq administré à la mère pour le  $^{131}\text{I}$ -NaI. Les enfants de ces mères étaient d'âges variés, mais les auteurs ont dressé un tableau (voir plus bas) en partant du principe que les enfants étaient des nouveau-nés de 3,5 kg pour leurs recommandations sur la durée de suspension de l'allaitement. Il faudra également tenir compte de la radioactivité à laquelle l'enfant pourra être exposé par la simple proximité avec le corps de sa mère (fixation du radionucléotide au niveau des seins ou de la thyroïde de la mère par exemple).

Au total, 9 produits à base de  $^{99m}\text{Tc}$  ont été utilisés, chez 35 mères. Leur excrétion lactée était rapide, le pic lacté étant constaté 3 à 5 heures après l'administration. Le taux lacté variait considérablement suivant les produits utilisés, ainsi que d'une mère à l'autre pour le même produit. 9,2 % du  $^{14}\text{C}$ -GCA était excrété dans le lait (1 femme), et la demi-vie de ce produit était de 6 jours. En dépit de cette excrétion lactée élevée et de cette longue demi-vie, le niveau d'exposition de l'enfant allaité était bas en raison des propriétés spécifiques au  $^{14}\text{C}$  et de la faible quantité de produit administré. 14 % de la  $^{14}\text{C}$ -trioléine étaient excrétés dans le lait maternel (1 femme). L'excrétion lactée du  $^{18}\text{F}$ -FDG (2 femmes) était de 0,070 %, ce produit ayant une demi-vie courte. L'excrétion lactée du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA était d'en moyenne 0,065 % (2 femmes). Elle était de 2 % pour le  $^{125}\text{I}$ -iodohippurate (1 femme). 8 femmes ont reçu du  $^{131}\text{I}$ -iodohippurate, avec une excrétion lactée de 2,4 %. Sa fixation thyroïdienne et son excrétion lactée peuvent être abaissées de façon importante par la prise d'un isotope stable d'iode avant l'administration du radionucléotide. 3 femmes ont reçu du  $^{131}\text{I}$ -NaI, le radionucléotide étant excrété dans leur lait à des taux très variables : 48 %, 32 % et 13 % (peut-être en fonction de l'importance de la thyrotoxicose chez ces mères), avec une demi-vie allant de 10 à 17 heures. Ce produit a un niveau élevé d'activité, il se fixera fortement sur la thyroïde de l'enfant, et sa demi-vie est longue. Il est indispensable d'arrêter l'allaitement, pendant une durée qui est habituellement tellement longue que l'entretien de la production lactée par la mère sera difficile.

La principale limite de cette étude est le petit nombre de mères traitées pour certains produits. Les données collectées viennent toutefois s'ajouter aux données existantes, pour affiner les recommandations à faire aux mères concernant une éventuelle suspension de l'allaitement (voir tableau). Le niveau d'exposition de l'enfant à la radioactivité émanant du corps de la mère est le plus souvent insignifiant par rapport à la radioactivité du lait maternel. Il faudra toutefois prendre en compte par exemple le niveau élevé de radioactivité au niveau des seins après prise maternelle de  $^{18}\text{F}$ -FDG, d'autant que l'excrétion lactée de ce produit est faible. Les recommandations faites dans le tableau concernant la suspension de l'allaitement partent du principe que l'enfant ne doit pas être exposé à plus de 1 mSv. En

premier lieu, il est indispensable de se demander dans quelle mesure l'administration d'un radionucléotide à la mère allaitante est nécessaire, et si elle ne peut pas être remplacée par une autre technique de diagnostic. Ensuite, il sera utile d'utiliser chaque fois que possible le produit le moins irradiant pour un résultat similaire. Si le produit rend nécessaire une suspension de courte durée, la mère pourra tirer son lait en prévision de l'examen pour qu'il soit donné à son enfant. L'enfant sera mis au sein immédiatement avant l'administration du radionucléotide. Dans le tableau joint, les produits sont divisés en 3 catégories :

- Aucune suspension de l'allaitement n'est nécessaire. Toutefois, si la mère est anxieuse concernant le risque du produit pour son bébé, cela pourra la rassurer de suspendre l'allaitement pendant 4 heures, délai au bout duquel on lui dira de tirer son lait et de le jeter avant de remettre son bébé au sein. Cela limitera significativement le niveau d'exposition de l'enfant.
- Suspension de 12 heures. C'est le cas pour le  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate, le  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, le  $^{125}\text{I}$ -iodohippurate et le  $^{131}\text{I}$ -iodohippurate. Pendant cette période, la mère tirera son lait à plusieurs reprises (au moins 3 fois). Après cette période, l'enfant pourra être remis au sein sans restriction.
- Sevrage. Après utilisation du  $^{131}\text{I}$ -Nal, l'allaitement doit être suspendu pendant au minimum 3 semaines, ce qui signifie le plus souvent en pratique l'arrêt de l'allaitement. Toutefois, si la mère est très motivée pour poursuivre l'allaitement, elle pourra tirer régulièrement son lait pendant toute cette période et le jeter.

Ces recommandations partent du principe que la dose de radionucléotide administrée à la mère est celle couramment utilisée pour les procédures utilisant ces produits. La suspension de l'allaitement n'est pas toujours nécessaire lorsqu'une mère allaitante doit se voir administrer un produit radioactif. Seul le  $^{131}\text{I}$ -Nal, souvent utilisé en traitement curatif, impose une suspension de longue durée ou un sevrage. Pour certains produits, une suspension de 12 heures sera suffisante, et d'autres ne nécessitent pas réellement d'interruption de l'allaitement.

Radionucléotide	demi-vie moyenne (heures)	% moyen excrété dans le lait maternel	Dose reçue par le nourrisson allaité (mSv/MBq mère)	Interruption de l'allaitement
<i>Produits à base de <math>^{99m}\text{Tc}</math></i>				
DTPA	3,5	0,012	$2,2 \times 10^{-5}$	Non
HMPAO-leucocytes	7,5	0,11	$2 \times 10^{-4}$	Non
MAA	4	3,7	$7 \times 10^{-3}$	12 heures
MAG3	4,2	0,073	$1,4 \times 10^{-4}$	Non
MDP avec sel bloquant	4,9	0,010	$1,2 \times 10^{-5}$	Non
MDP sans sel bloquant	3,6	0,027	$5,2 \times 10^{-5}$	Non
MIBI	5,4	0,048	$9 \times 10^{-5}$	Non
Pertechnate avec bloquant	5,2	0,82	$9,6 \times 10^{-4}$	12 heures
Pertechnate sans bloquant	3,4	10	$1,9 \times 10^{-2}$	12 heures
Lié aux érythrocytes	6,7	0,0057	$6,7 \times 10^{-6}$	Non
Tétrafosmine	4,8	0,082	$1,5 \times 10^{-4}$	Non
<i>Autres radionucléotides</i>				
$^{14}\text{C}$ -GCA	143	9,2	$6,9 \times 10^{-1}$	Non
$^{14}\text{C}$ -trioléine	15	14	4,1	Non
$^{18}\text{F}$ -FDG	1,8	0,070	$6,7 \times 10^{-4}$	Non
$^{51}\text{Cr}$ -EDTA	6,1	0,065	$2,1 \times 10^{-4}$	Non
$^{125}\text{I}$ -iodohippurate	5	2	1	12 heures
$^{131}\text{I}$ -iodohippurate	6,3	2,4	5,3	12 heures
$^{131}\text{I}$ -Nal	14	31	$6,8 \times 10$	Sevrage

Globalement, l'administration de radionucléotides aux mères allaitantes devrait être évitée chaque fois que possible : les jeunes enfants sont particulièrement vulnérables aux radiations. Toutefois, leur utilisation pourra parfois être indispensable. Par ailleurs, l'allaitement est important pour la santé de la mère et de l'enfant, et tout devrait être fait pour éviter tout arrêt qui n'est pas réellement nécessaire. Les risques potentiels des radionucléotides pour l'enfant allaité seront fonction du produit (demi-vie en particulier), et de la dose administrée ; ces données détermineront la durée de la suspension de l'allaitement recommandée. Les études évaluant l'excrétion lactée des radionucléotides portent sur peu de mères, et il est capital de recueillir des données chaque fois que possible.

Pour de nombreux produits, les spécialistes ont calculé la durée de suspension de l'allaitement nécessaire, en partant du principe que le niveau d'exposition du bébé allaité ne doit pas dépasser 1 mSv. Des tableaux destinés à aider le praticien à informer la mère ont été établis par diverses organisations professionnelles spécialisées. Il est important de savoir que certains produits pourront exposer à la radioactivité les personnes de l'entourage proche, si elles se trouvent près de la mère. Cela dépend des isotopes utilisés, et des radiations gamma qu'ils émettent. En pareil cas, il sera nécessaire de réduire le plus possible le contact étroit entre la mère et son enfant. Le niveau d'exposition diminue avec le carré de la distance : il est 4 fois plus bas lorsque cette distance est doublée. Des informations seront habituellement données aux mères sur la durée pendant laquelle elles doivent éviter de prendre leur bébé dans leurs bras ; en l'absence de consignes, aucune distance n'est habituellement nécessaire.

Lorsqu'une mère questionne un médecin sur la nécessité de suspendre l'allaitement pour passer un examen impliquant un produit radiopharmaceutique, la première chose est de se renseigner avec précision sur le produit qui sera utilisé, et sur la dose administrée. Cela pourra ne pas être toujours facile. Il existe actuellement 25 produits à base de technetium-99m ; certains d'entre eux nécessitent une suspension de l'allaitement pouvant aller jusqu'à 24 heures, tandis que d'autres ne nécessitent aucune suspension. De même, l'iode radioactif se décline en plusieurs versions, et il est capital de connaître l'isotope utilisé. Une faible dose d'<sup>123</sup>I pourra ne nécessiter aucune suspension de l'allaitement, tandis que même une faible dose d'<sup>131</sup>I pourra impliquer le sevrage de l'enfant. Enfin, si l'examen impliquant un radioisotope doit être passé plusieurs jours ou semaines plus tard, la mère peut envisager de tirer son lait et de le stocker, pour qu'il soit donné à son bébé pendant la durée de suspension de l'allaitement si une telle suspension est nécessaire. Pendant la période de suspension, elle peut également tirer son lait et le stocker : la radioactivité va en disparaître plus ou moins rapidement en fonction de la demi-vie de l'isotope, et la mère pourra donc l'utiliser par la suite. On pourra même y mesurer la radioactivité pour mieux savoir à quel moment la mère peut remettre son bébé au sein.

## **Exposition au ténofovir, à la lamivudine et à l'éfavirenz chez des mères séropositives pour le VIH et leurs enfants**

*Concentrations of tenofovir, lamivudine and efavirenz in mothers and children enrolled under the Option B-Plus approach in Malawi. Palombi L et al. J Antimicrob Chemother 2016 ; 71(4) : 1027-30.*

Le but de cette étude était d'évaluer le taux d'antirétroviraux chez des mères et leurs enfants inclus dans une étude sur la prévention de la transmission verticale du VIH au Malawi, ainsi que la réponse virologique maternelle après une année de traitement.

Cette étude a suivi 47 mères et 25 enfants. Pendant la grossesse, on a administré aux mères une combinaison de ténofovir (Viread®), de lamivudine (Epivir®, Zeffix®) et d'éfavirenz (Sustiva®), le traitement étant poursuivi pendant toute la durée de l'allaitement (jusqu'à 2 ans) et éventuellement par la suite. On a recherché le taux sérique et lacté de ces produits chez la mère à 1 et 12 mois post-partum, ainsi que le taux sérique infantile à 6 et 12 mois, par chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse. Le taux lacté de ténofovir était très faible (rapport lait/plasma : 0,08), tandis que la lamivudine se concentrait dans le lait (rapport lait/plasma : 3), et que le taux lacté d'éfavirenz représentait environ 80 % du taux plasmatique. Chez les enfants, le taux sérique à 6 mois était en moyenne de 24 µg/L pour le ténofovir, 2,5 µg/L pour la lamivudine, et 86,4 µg/L pour l'éfavirenz. À 12 mois, le taux plasmatique infantile de ces 3 produits était inférieur à la limite de détection. Il n'y avait aucune corrélation entre ce taux plasmatique et la croissance de l'enfant, ou ses paramètres biologiques. Une charge virale > 1000 copies/mL était constatée à 1 mois chez 15 % des mères, et chez 8,5 % des mères à 12 mois ; la moitié de ces femmes présentaient une résistance au traitement.

Les enfants allaités par des mères prenant ce traitement sont exposés à de faibles doses d'antirétroviraux. Ce traitement permet par ailleurs une bonne réponse virologique chez les mères 1 an après la naissance.

### **L'allaitement maternel, source de développement durable**



**Semaine mondiale de l'allaitement maternel  
Du 9 au 16 octobre 2016**

Rendez-vous sur le site de la CoFAM <http://www.coordination-allaitement.org> pour connaître toutes les actions proposées cette année par les professionnels de santé et les associations